



②1 特願昭46-74373

①1 特開昭47-38963

④3 公開昭47.(1972)12.6 (全5頁)

審査請求 有

特 許 願 (特許法第38条に於て規定による特許出願)

(3)

昭和46年4月15日

特許庁長官 佐々木 学 殿

①9 日本国特許庁

⑬ 公開特許公報

⑤2 日本分類

庁内整理番号

5804 44
6224 4416 E332
30 B4

1. 発明の名称

新規なインドリルプロピオン酸誘導体及びその合成中間体の製法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 3

3. 発明者

住所 大阪府豊中市本町9丁目14番地

氏名 佐々木 紀久雄 (ほか4名)

4. 特許出願人

住所 大阪市東区北浜5丁目15番地

名称 (209) 住友化学工業株式会社

代表者 長谷川 周 重

5. 代理人

住所 大阪市東区北浜5丁目15番地

住友化学工業株式会社内

氏名 弁理士 (5819) 澤 浦 雪 男

電話 東京 住友化学工業株式会社 (住友化学) TEL (代) 211-9355

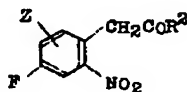
明 細 書

1. 発明の名称

新規なインドリルプロピオン酸誘導体及びその合成中間体の製法

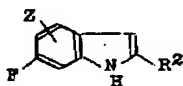
2. 特許請求の範囲

1. 一般式



〔式中、Zは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基あるいはポリハロゲン低級アルキル基を、R²は直鎖状の低級アルキル基をあらわす〕

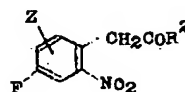
であらわされる化合物と還元剤とを反応させることを特徴とする一般式



〔式中Z及びR²は前述のとおりである〕

であらわされるインドール誘導体の製法

2. 一般式



〔式中Zは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基あるいはポリハロゲン低級アルキル基を、R²は直鎖状の低級アルキル基をあらわす〕

であらわされる化合物と還元剤とを反応させて一般式



〔式中Z及びR²は前述のとおりである〕

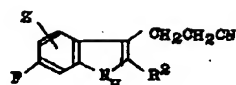
であらわされるインドール誘導体を得、次いでこれと、アルキルマグネシウムハライド及び一般式



〔式中Xはハロゲン原子をあらわす〕

であらわされる化合物とを反応させることを特

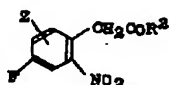
酸とする一般式



〔式中 Z 及び R²は前述のとおりである〕

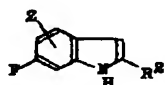
であらわされる β-インドリルプロピオニトリル誘導体の製法

3. 一般式



〔式中 Z は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、あるいはポリハロゲン低級アルキル基を、R²は直鎖状の低級アルキル基をあらわす〕

であらわされる化合物と還元剤とを反応させて一般式

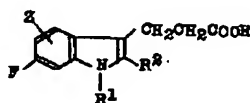


(3)

R-X

〔式中 R は低級アルキル基あるいはアリール基を、X はハロゲン原子をあらわす〕

であらわされる化合物と反応させることを特徴とする一般式

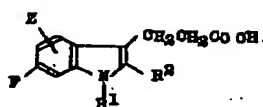


〔式中 R¹は水素原子、低級アルキル基、あるいはアリール基をあらわし Z 及び R²は前述のとおりである〕

であらわされるインドリルプロピオン酸誘導体の製法

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規なインドリルプロピオン酸誘導体及びその合成中間体の製造法に関するものである。さらに詳しく述べるならば本発明は一般式〔1〕



(5)

〔1〕

特開昭47-38963 (2)

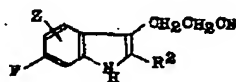
〔式中 Z 及び R²は前述のとおりである〕

であらわされるインドール誘導体を得、次にこれとアルカリマグネシウムハライド及び一般式



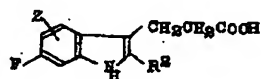
〔式中 X はハロゲン原子をあらわす〕

であらわされる化合物とを反応させて一般式



〔式中 Z 及び R²は前述のとおりである〕

であらわされる β-インドリルプロピオニトリル誘導体を得、次いでこれを加水分解して一般式



〔式中 Z 及び R²は前述のとおりである〕

を得必要に応じて更に一般式

(4)

〔式中 Z は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、あるいはポリハロゲン低級アルキル基を、R¹は水素原子、低級アルキル基、あるいはアリール基を、R²は直鎖状の低級アルキル基をあらわす〕

であらわされる α-フルオール-β-インドリルプロピオン酸誘導体及びその合成中間体の製造法に関するものである。

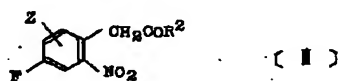
前記一般式〔1〕に於て、ハロゲン原子としては弗素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を含み低級アルキル基としてはたとえばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、第3ブチル基等が、低級アルコキシ基としてはたとえばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基などが、ポリハロゲン低級アルキル基としてはたとえばトリフルオロメチル基などが、アリール基としてはたとえばフェニル、トリールなどがあげられる。

これら一般式〔1〕であらわされるインドリ

(6)

ルプロビオン酸誘導体は単に文献未記載の新規化合物であるばかりではなく、優れた中枢神経抑制作用を有するインドール誘導体あるいはメージャー・トランカイザーとして有用なブチロフェノン系薬物などの合成中間体としてきわめて重要な化合物であり、またそれ自身優れた抗炎症作用、中枢神経作用などを有するものである。本発明はかかる重要な化合物を工業的に有利に製造する方法を提供することを目的としたものである。

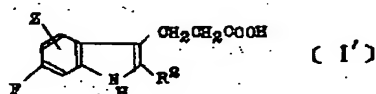
本発明方法によれば前記一般式〔Ⅰ〕のインドリルプロビオン酸誘導体は次の合成経路によって製造することができる。すなわち一般式〔Ⅱ〕



〔式中 Z 及び R² は前述したとおりである〕
であらわされるアルキルベンジルケトン誘導体と還元剤とを反応させて一般式〔Ⅲ〕

(7)

ル誘導体を得、これを加水分解して製造される一般式〔Ⅰ′〕



〔式中 Z 及び R² は前述のとおりである〕
であらわされるインドリルプロビオン酸誘導体を必要に応じて一般式〔Ⅳ〕

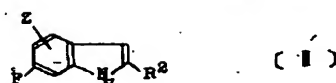


〔式中 R は低級アルキル基あるいはアリール基をあらわす〕

であらわされる化合物と種々の触媒剤の存在下に反応させることによって前記一般式〔Ⅰ〕であらわされるインドリルプロビオン酸誘導体が製造される。

なお本発明は、前記一般式〔Ⅰ〕に於て R¹ が水素原子以外の基であるインドリルプロビオン酸誘導体を合成するに際して前記一般式〔Ⅱ〕あるいは〔Ⅳ〕の化合物を種々の触媒剤の存在

(9)



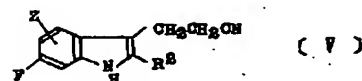
〔式中 Z 及び R² は前述のとおりである〕

であらわされるインドール誘導体を製造し、次いでこれを種々のアルキルマグネシウムハライド〔アルキル・グリニャール試薬〕と反応させて生成するインドール誘導体のグリニャール試薬に一般式〔Ⅳ〕



〔式中 X はハロゲン原子をあらわす〕

であらわされるβ-ハロゲンプロビオニトリルを反応させて一般式〔Ⅴ〕



〔式中 Z 及び R² は前述のとおりである〕

であらわされるβ-インドリルプロビオニトリル

(8)

下に一般式〔Ⅵ〕であらわされる化合物と反応させたのち上述のグリニャール反応及び加水分解反応経路を適用して製造する方法をも含むものである。

前述した本発明方法の還元反応に用いられる還元剤としては本質的にニトロ基を還元し得る還元剤であれば適用できるがたとえば酸性条件下に於けるスズ、鉄、亜鉛あるいはそれらの無機化合物などの還元剤、あるいは種々の触媒（たとえばパラジウム、ラネーニッケル、白金などがあげられる）存在下に於ける接触還元などが用いられる。還元反応は一般に還元剤の種類にもよるが種々の溶媒を用いて適宜な温度範囲で行なわれ、目的物は触媒を除去した後水から結晶化させるか、水蒸気蒸留を行なうなどの操作により高収率で得られる。

次の工程のグリニャール反応は一般的グリニャール反応条件に於て行ない得る。概略を述べるとアルキルマグネシウム・ハライド（た

(10)

たとえばエチルマグネシウム・ブロマイド、エチルマグネシウム・ヨードなどが好適である)に不活性溶媒(たとえばエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ベンゼン、トルエンなどがあげられる)中、一般式(Ⅰ)のインドール誘導体を加え数時間加熱反応させて得られるインドールグリニャール試薬に好適には0℃~20℃に冷却下前記一般式(Ⅱ)のβ-ハロゲンニトリルを加え必要なら加温して反応させる。生成物は加水分解後抽出などの手段で単離し、さらに精製するかもしれないが未精製のままでも次の反応に用いることができる。

第3工程の加水分解は通常の酸あるいは塩基の存在下に容易かつ一般に高収率で行なうことができる。

前記一般式(Ⅰ)のインドリルプロピオン酸、あるいは場合によっては一般式(Ⅱ)あるいは(Ⅲ)の化合物は、縮合剤の存在下で一般式(Ⅳ)であらわされる化合物と反応させることによってインドール核の1位の置換原子にアルキ

(11)

6-フルオール-1-エチル-3-インドリルプロピオン酸

6-フルオール-5-メトキシ-2-メチル-3-インドリルプロピオン酸

6-フルオール-2-メチル-4-トリフルオルメチル-3-インドリルプロピオン酸

6-フルオール-5-クロル-2-メチル-3-インドリルプロピオン酸

6-フルオール-1-フェニル-3-インドリルプロピオン酸

6-フルオール-2, 5-ジメチル-3-インドリルプロピオン酸

次に実施例をあげて、本発明法をさらに詳しく説明するがこれはその一部であって、本発明は何らこれらのみに限定されないことはいうまでもない。

実施例1

4-フルオール-2-ニトロフェニルアセトン78.9gを80% (v/v) 酢酸に溶解し70℃に加熱して撹拌する。加熱を停止し、亜鉛末

(13)

ル化あるいはアリール化することができる。前述した縮合剤としては、種々用いられるが、たとえばアルカリ金属及びそのアルコール類、アルカリ金属アミド、水素化ナトリウム、シアン化第1銅などが用いられる。反応は通常適当な溶媒(たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、エーテル、ジオキサン、アルコール類、ジメチルホルムアミドなどがあげられる)の中で0℃~140℃の温度範囲で行なわれる。

本発明方法によってたとえば次にあげるインドリルプロピオン酸誘導体及びその合成中間体を容易に製造することができる。

6-フルオール-2-メチル-3-インドリルプロピオン酸

6-フルオール-2-エチル-3-インドリルプロピオン酸

5, 6-ジフルオール-2-メチル-3-インドリルプロピオン酸

1, 2-ジメチル-6-フルオール-3-インドリルプロピオン酸

(12)

140gを約40分を要し少しずつ加えて還元する。この間温度が70~80℃に維持されるよう亜鉛の投入速度で調節する。亜鉛末投入完了後、反応物は更に80℃~85℃で1時間加熱し、温時通過し、通過物は少量のエタール及びエーテルで洗浄した。伊洗液に水水約1gを加え析出する沈澱を伊取し、充分に水約5gのアンモニア水及び水で順次洗浄後乾燥することにより、6-フルオール-2-メチルインドールの粗結晶が得られた。収率95%必要ならこれを水蒸気蒸留に付して精製すると無色結晶として得られる。

融点98.0~99.0℃

実施例2

金属マグネシウム9.8g及び炭化エチル42.7gから常法によって調整した炭化エチルマグネシウムのエーテル(100ml)溶液に6-フルオール-2-メチルインドール40gのエーテル(130ml)溶液を2-5℃にて滴下した。得られる反応液を加熱し、エタンガス

(14)

の発生がやむを避けた後更に冷却して、
温度を5℃に保ちながらβ-クロロプロピオ
ニトリル(98%) 24.5gのエーテル(50
ml)溶液を滴下した。滴下後反応液は徐々に
室温に戻し徐温して最後は3.5時間還流させ
た。得られる反応物は氷冷下水を飽和したエ
ーテル50ml、冷水50ml及び2-N・酢酸
40mlを順次滴下して分解し、エーテル層を
分取した。エーテル層を水洗、芒硝乾燥後減
圧留去するとβ-(6-フルオール-2-メチ
ル-3-インドリル)-プロピオニトリルの
粗生成物が粘稠油状物として得られた。

IR ν_{max} 2230 cm⁻¹

実施例3

上記実施例2で得たβ-(6-フルオール-
2-メチル-3-インドリル)-プロピオニ
トリル5.4gに20%苛性カリ水溶液500
mlを加え7.5時間緩やかに加熱還流した。冷
後反応液を伊通し(註、伊取される粉末は、
6-フルオール-2-メチルインドールでこれ

(15)

特開47-38963(5)
はこのまま再度使用できる。回収率約45%)

伊液を冷却下濃塩酸性にし、エーテルにて
目的物を抽出した。エーテル層を水洗、乾燥
し、減圧濃縮し、残渣をベンゼンから結晶化
させ伊取すると6-フルオール-2-メチル-
3-インドールプロピオン酸の結晶が得られ
た。収率は6-フルオール-2-メチルイン
ドールから45%であった。

さらにベンゼンから再結晶することにより
融点132.0~134.0℃を示した。元素分析値
計算値(C₁₂H₁₂NO₂として)炭素65.15%、
水素5.47%、窒素6.33%；測定値炭素
65.12%、水素5.43%、窒素6.28%

(16元)

6. 添付書類の目録

- | | |
|-------------|----------|
| (1) 明 細 書 | 1 通 16 頁 |
| (2) 委 任 状 | 1 通 |
| (3) 出願審査請求書 | 1 通 |

前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(1) 発 明 者

住 所	大阪府豊中市香取町2丁目10番4-431号
氏 名	中 島 隆 夫
住 所	大阪府茨田市長ヶ丘4丁目7番17号
氏 名	丸 山 真 一
住 所	兵庫県宝塚市荒布2丁目40-7
氏 名	岸 山 重 成
住 所	兵庫県西宮市川東町10番4号
氏 名	山 本 大 夫